

60-106459

Material contains antibiotics in the central part and a layer of calcium phosphate around the antibiotics.

Hollow beads or pellets are prepared from calcium phosphate ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ , tetracalcium phosphate  $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$  or fluorinated apatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ , etc).

The bead or pellet has at least one pore and suitable antibiotic is contained in the hollow part, and the pore is sealed.

59-101145

Porous ceramic having pores with size 10-500 microns at least on its surface has anti-tumour agents and/or antibiotics impregnated in the pores. The porous ceramic can be prepared by adding binder (e.g. clay) to ceramic powder with 10-500 micron particle size, moulding the mixt. into suitable form and firing the moulding. The firing is carried out so that pores on the surface are not closed. Pref. main component of the ceramic is calcium phosphate (e.g. hydroxy-apatite, tricalcium phosphate), alumina, zirconia or silicon azide.

1-075030

Spherical ceramic particles are obtained by: forming spherical ceramic particles coated with polymer material using microcapsule technology; and removing the polymer coating. In a pref. process, the first stage comprises: dispersing an aq. phase contg. powdered ceramics in an oil phase ontg. the polymer; dispersing the resulting emulsion in another aqueous phase to form a second emulsion of aqueous phase particles coated with oil phase dispersed in the second aqueous phase; solidifying the polymer; and recovering the resulting particles.

3-131580

Porous ceramic sintered compact is made by adding water, foaming agent, and thickening agent to ceramic powder for forming a slurry, foaming the slurry, drying the foam, and sintering the dried foam. Used for aggregate fillers, ceramics filters, and light weight aggregate.

1-314572

In the method, a suspension of raw ceramic powder is added with a foaming agent and a fibrous substance, stirred and dried. After the fibrous substance is removed by calcination, the prod. is sintered to obtain the body.

The raw ceramic is pref. a Ca phosphate cpd. The foaming agent is pref.  $\text{H}_2\text{O}_2$ . And the fibrous substance is pref. paper. Pref., ceramics include hydroxyapatite, fluoroapatite, alumina, silica, zirconia, and their mixts. Available fibrous substances are those dispersible in water when crushed on stirring, including toilet paper and common Japanese writing paper. The porosity is easily adjustable by changing the mixing ratio of the three ingredients.

60-256460

Composition for filling defects or hollow portions in bones consists of fibrin (I) and a Ca phosphate compound. (II). Preferably compositions contain (by vol.) 5-95% (I), and 95-5% (II). Prefd. (II) include tri-Ca phosphate, hydroxyapatite, tetra-Ca phosphate, oxyapatite, Ca pyrophosphate, fluoroapatite, or hydroxyapatite derivs. with OH gps. substd. by F, or mixts. in powder, particle or granule form, or may be moulded into a porous mass having continuous pores or channels.

60-256461

composition. for filling defects or hollow portions in bones consists of fibrin (I) and a Ca phosphate cpd. (II). Pref. compositions. contain (by vol.) 5-95% (I), and 95-5% (II). Prefd. (II) include tri-Ca phosphate, hydroxyapatite, tetra-Ca phosphate, oxyapatite, Ca pyrophosphate, fluoroapatite, or hydroxyapatite derivs. with OH gps. substd. by F, or mixts. in powder, particle or granule form, or may be moulded into a porous mass having continuous pores or channels.

59-088351

The cement prod. is suitable for use as an artificial tooth or a bone-forming repair material. It can be formed within a short period even at body temp. by the water-hardening reaction of  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . The process comprises mixing  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  with water-soluble cpd(s). selected from halide, sulphate and organic acid salt, the amt. of which is 5-20 mol.% against  $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , kneading the mixt. with  $\text{H}_2\text{O}$ , and then adding an acid e.g.  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , formic acid, acetic acid, citric acid, etc. to adjust the pH to 4-7. The acid initiates the water-hardening reaction.

59-182263

Alpha-tert.-calcium phosphate or its mixt. with fine granular aggregate is hydraulically reacted with water in the presence of acid. Aggregate is, e.g.  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , synthetic hydroxy-apatite, calcium pyrophosphate, etc. Acid is nitric, hydrochloric, sulphuric, phosphoric, boric, formic, acetic, lactic acid, etc. and is added to the composition. to pH 4 - 7.

Material is useful for restoring teeth or bones.

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭60-106459

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)6月11日

A 61 L 27/00

6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)4/

⑭ 発明の名称 リン酸カルシウム質充てん材

⑮ 特 願 昭58-213280

⑯ 出 願 昭58(1983)11月15日

⑰ 発 明 者 黒 沢 尚 東京都江戸川区西葛西3-9番9-912号

⑱ 発 明 者 渋谷 一行 東京都文京区関口1-10番11-803号

㉑ 発 明 者 竹 内 啓 泰 埼玉県秩父郡横瀬町大字横瀬1019番地

㉒ 出 願 人 三菱鉱業セメント株式 東京都千代田区丸の内1丁目5番1号  
会社

㉓ 代 理 人 弁理士 酒 井 一 外2名

明細書の浄書(内容に変更なし)  
明 細 書

## 1 発 明 の 名 称

リン酸カルシウム質充てん材

## 2 特 許 請 求 の 範 囲

中心部に抗生物質を有し、その周囲にリン酸カルシウム化合物層を有することを特徴とするリン酸カルシウム質充てん材。

## 3 発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明はリン酸カルシウム質充てん材、特に医用材料として使用し得るリン酸カルシウム質充てん材に関する。

整形外科若しくは外科分野において、たとえば骨髄が炎症化膿をきたし、その部位を除去する必要にせまられることにしばしば遭遇する。かかる場合、現状では骨を炎症化膿部位に相当する幅で切断し、しかる後に炎症化膿部位を十分に掻爬し、該部位に抗生物質入りリンゲル液を1~2ヵ月間炎症化膿のあった部位に流し、炎症化膿の再発を防止するという方法が取られている。

しかし、本方法では多量の骨切除を行うことから、治療終了後もその部位でもとの形状にもどらず、細くなり該部位での骨折等をおこしやすくなるという欠点があり、さらに、抗生物質入りリンゲル液の連続投与の必要から、患者にとっては長期入院を余儀なくされ、その経済的負担も大きい。

一方、まだ実験的に行われているにすぎないが、骨セメントとして用いられているP M M A (Polymethyl methacrylate)と抗生物質とを混合し、ペースとしたものを上記掻爬後の欠損部に入れ、徐々にP M M A中に入った抗生物質を放出させ1~2ヵ月後ペースを取り出し炎症化膿部の治療を行う方法も考えられている。しかし、本方法によっても多量の骨切除を行うことに変わりなく、上記とほぼ同様の骨折の問題や、ペース除去時の再手術を行う必要があるという欠点がある。

このようなことから、骨髄内等の炎症化

膿の腫脹部に充てんした場合、後になって除去する必要がなく炎症化膿の再発を防止し骨髓内等の治療のため切除した骨を再生させる能力のある材料の開発が望まれている。

したがって本発明の一つの目的は炎症化膿の再発を防止するための抗生物質を包蔵し、長期間にわたり抗生物質を放出しつづけるリン酸カルシウム質充てん材を提供することにある。

本発明の他の目的は治療を必要とする部位及びその近傍にのみ、抗生物質を作用せしめ且つ新生骨の生成を促進するリン酸カルシウム質充てん材を提供することにある。

本発明の更に他の目的は炎症化膿の治療のため切除した骨を元に近い状態又は元の状態にまで回復しうるリン酸カルシウム質充てん材を提供することにある。

本発明の更に別の目的は生体適合性にすぐれかつ異物反応を伴わないリン酸カルシ

ウム質充てん材を提供することにある。

本発明の更に別の目的は術後、再びとり出す必要のないリン酸カルシウム質充てん材を提供することにある。

本発明の上記及びその他の目的は以下の記載から更に明白となる。

本発明によれば中心部に抗生物質を有し、その周囲にリン酸カルシウム化合物層を有することを特徴とするリン酸カルシウム質充てん材が提供される。

以下本発明を更に詳述する。

本発明者らはリン酸カルシウム化合物を骨欠損部に充てんすると新生骨が当該個所に生成することから、リン酸カルシウム化合物の骨形成能力を利用することにまず着目した。本発明に使用し得るリン酸カルシウム化合物としては  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaHPO}_4$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 、 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ 、 $\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、等をあげることができ、これら化合物を単独で若しくは2種以

- 3 -

上の混合物として用いることができる。これら化合物のうちリン酸カルシウム  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ 、ヒドロキシアパタイト  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ 、リン酸四カルシウム  $[\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2]$  又はフッ素アパタイト  $[\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}]$  を用いた場合に特に新生骨の生成が早く、好ましい化合物といえる。これらの中でもより好ましいものとしてはヒドロキシアパタイト及びフッ素アパタイトを挙げることができ、ヒドロキシアパタイトが新生骨の生成が最も早く特に好ましい化合物といえる。

本発明に使用しうるリン酸カルシウム化合物は公知の製造方法により、人工的に合成されたものであっても、又、骨などから得られる天然のものを用いてもよい。

本発明で用いる抗生物質としては、たとえば、Penicillins系、Cepheems系、Aminoglycosidic antibiotics系、Tetracyclines系、Macrolides系、

- 4 -

Anti-tumor antibiotics系など市販されているものを治療目的に応じ用いることができる。この場合、抗生物質の2種以上の混合物をそれらの間で特に反応が生じ別物質に変化しないかぎり用いることも可能である。

本発明のリン酸カルシウム質充てん材はリン酸カルシウム化合物を用いて、少なくとも1ヶ所小孔のある中空ビーズ、中空ペレット等を作製し、その中に上記抗生物質を入れ、小孔部を密封して作成することができる。かようなリン酸カルシウム化合物からなる中空ビーズ、中空ペレット等は可燃物たとえばビーズ又はペレット状のさとう、メチルセルローズ、ポリビニルアルコールを中心部に入れ、金型成型やラバープレスにより作るか又はパン造粒機などで可燃物に、リン酸カルシウム化合物をコーティングする方法など種々の方法があげられる。このようにして作製したビーズ、ペレ

ット等に抗生物質を入れるための小孔をあけ、しかる後に焼成し、可燃物を除去し中空ビーズ、中空ペレット等を作ることができる。また、抗生物質を入れるための小孔を上記焼成後、超音波加工等によりあけることも可能である。

このようにして作製したリン酸カルシウム化合物からなる中空ビーズ、中空ペレット等の中心部に必要な抗生物質を入れ、そののち抗生物質を入れた小孔を密封する。密封のためには毒性のない有機樹脂、たとえばPMMA、PGA（ポリグリコール酸）PLA（ポリ乳酸）やリン酸カルシウム化合物の細棒に前記有機樹脂等をシール材として付着させたものを用いることができる。また更に、リン酸カルシウム質物質でコーティングしてもよい。

中心部に注入する抗生物質の性状は特に限定されないが、リン酸カルシウム化合物からなる中空ビーズ、中空ペレット等が小

さい場合には中心部の抗生物質を入れるスペースが小さく、抗生物質の高濃度溶液か、又は粉末のものを用いることが好ましい。

リン酸カルシウム化合物からなる中空ビーズ、中空ペレット等の大きさは、炎症化膿等の大きさ及び骨の切除の大きさにより人間の場合には最大でも通常約40mmφ程度であるが、動物等に充てんする場合には大きさに応じ適宜変えることができる。下限については特に限定されるものではないが、中空ビーズ、中空ペレットの場合、医薬の注入のための小孔が必要なことから、2mm以上が好ましい。

抗生物質の放出量のコントロールは、リン酸カルシウム化合物の中空ビーズ、中空ペレット等のリン酸カルシウム化合物層の厚さ及びかさ密度を変化させることにより可能である。一方まったく別の方法としてインプラント後に患部に超音波等をあて、それをあてている間放出量を多くするとい

- 7 -

う手法も考えられる。

以下実施例により本発明を具体的に説明する。

#### 〔実施例1〕

パン造粒機により、さとうビーズ（4mmφ）を核としてヒドロキシアパタイト（800℃仮焼）粉末を周囲につけビーズを作り、これに径1.5mmの小孔をあけ、しかるのち1000℃、1100℃、1200℃及び1300℃にて各2時間焼成し、さとうビーズを焼失させ、径約6mmの中空ビーズを作製した。該空孔部にDibekacin粉末を入れ、PMMAにて小孔を密封した。

一方、金型成形によりさとうペレット（4mmφ×4mmL）を中心にプレス圧500kgf/cm<sup>2</sup>にて成形し、1000℃にて焼成後6mmφ×6mmLの中空ペレットも作製した。

上記各方法にて作製したビーズ、ペレットを各5ヶを20mlの生理食塩水中に入

- 8 -

れ、所定日数経過後に空孔部に充てんしたDibekacinの溶出量を紫外吸収法により測定した。結果を表1に示す。

以下 余 白



- 9 -

- 335 -

- 10 -

## 〔実施例2〕

実施例1のパン造粒法により、同様の大きさのリン酸カルシウム、フッ素アパタイト、リン酸四カルシウムを用いたDibekacin 充てんビーズ（充てん量各6リ略）を作製した。この場合中空ビーズ作製のための焼成温度は、リン酸カルシウム、フッ素アパタイトで各1100℃で、リン酸四カルシウムで1400℃とし各2時間焼成した。

これを実施例1と同様の方法にてDibekacinの溶出量を測定した。結果を表2にあげる。

以下余白

表 1

作製方法	焼成温度 (℃)	Dibekacin 充てん量(mg)	Dibekacin充てん量に対する溶出量の割合 (wt%)				
			1日	3日	7日	21日	42日
パン造粒	1000	62.0	56.4	89.4	95.3	97.4	97.7
・	1100	60.0	50.0	75.4	86.7	91.7	93.3
・	1200	58.5	34.2	60.5	77.7	86.3	89.4
・	1300	56.4	32.8	58.5	74.1	83.0	86.0
金型成形	1000	61.0	45.0	66.6	80.0	88.1	91.4

- 11 -

- 12 -

## 〔実施例3〕

実施例1のパン造粒機にて作製した1100℃焼成ヒドロキシアパタイト中空ビーズ、実施例2にて作製したリン酸三カルシウム、フッ素アパタイト及びリン酸四カルシウムの中空ビーズにGentamicinを各々60リ略充てんし、径1.3mmφのヒドロキシアパタイト細棒の周囲にP.M.M.Aを付着せしめたものにより、ビーズの小孔を密封し、抗生物質入りビーズを作製した。

一方、犬の大腿骨に人工的に骨髓炎を生じさせ、皮質骨を切除し炎症部を搔爬したのち該欠損部に上記ビーズを充てんし、術後1カ月ののち、該部位の観察を行った。

この結果、リン酸カルシウム化合物としてヒドロキシアパタイトを用いた場合にはヒドロキシアパタイトビーズの周囲に多量の新生骨の生成が認められ、それら新生骨は連続しているのが観察された。リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウムを用いた

表 2

リン酸カルシウム 化合物の種類	Dibekacin充てん量に対する溶出量の割合(wt%)				
	1日	3日	7日	21日	42日
リン酸三カルシウム	49.0	75.1	86.8	92.0	93.2
フッ素アパタイト	48.1	74.2	85.1	90.8	92.0
リン酸四カルシウム	53.2	80.1	90.4	94.5	95.1

- 13 -

- 336 -

- 14 -

## 手続補正書 (自発)

昭和59年2月29日

場合には、新生骨はこれらのビーズ周囲に認められるが、生成した新生骨の連続性は一部においてみられた。フッ素アバタイトを用いた場合ではこれらの中間的様子を呈していた。

また、上記いずれの場合においても骨髓炎が再発していると思われる所見は得られなかった。

特許出願人 三菱鉱業セメント株式会社

代理人 井理士 酒 井

同 兼 坂

同 兼 坂

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示  
昭和58年 特 許 願 第213280号
2. 発明の名称  
リン酸カルシウム質充てん材
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

三菱鉱業セメント株式会社

4. 代 理 人  
〒105 東京都港区虎ノ門1丁目1番20号  
虎ノ門実業会館  
(8151) 井理士 酒 井 一  
電話(591)1516 (代表) (ほか2名)

5. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の項
6. 補正の内容  
発明の詳細な説明第6頁第12行の「リン酸カルシウム」を『リン酸カルシウム』に補正します。

- 15 -

## 手続補正書 (方式)

昭和59年3月27日 通

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示  
昭和58年 特 許 願 第213280号
2. 発明の名称  
リン酸カルシウム質充てん材
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

三菱鉱業セメント株式会社

4. 代 理 人  
〒105 東京都港区虎ノ門1丁目1番20号  
虎ノ門実業会館  
(8151) 井理士 酒 井 一  
電話(591)1516 (代表)(ほか2名)

5. 補正命令の日付  
昭和59年2月8日  
(昭和59年2月28日発送)

6. 補正の対象  
明細書全文 (浄書、内容に変更なし)

7. 補正の内容  
別紙の通り

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

60-106459  
手続補正書 (自発)

平成 2年 5月 28日

昭和 58 年特許願第 213280 号 (特開昭  
60-106459 号, 昭和 60 年 6 月 11 日  
発行 公開特許公報 60-1065 号掲載) につ  
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ  
たので下記のとおり掲載する。 1 ( 2 )

Int. Cl. <sup>1</sup>	識別 記号	庁内整理番号
A61L 27/00		6971-4C

特許庁長官 殿

1. 事件の表示  
昭和58 特 許 願 第213280号
2. 発明の名称  
リン酸カルシウム質充てん材
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
三菱 鉱 業 セ メ ン ト 株 式 会 社  
4. 代 理 人  
〒105 東京都港区虎ノ門1丁目1番20号  
虎ノ門実業会館  
(8151) 井理士 酒 井 一  
電話 (591)1516(代表)(ほか2名)
5. 補正の対象  
昭和59年3月27日付の手続補正書 (方式)  
の明細書の「発明の詳細な説明」の項
6. 補正の内容  
別紙のとおり

特許庁  
2. 5. 28

1) 昭和59年3月27日付「手続補正書(方式)」  
において補正した本願明細書第5頁2行「リン  
酸カルシウム」を『リン酸三カルシウム』と補  
正する。